

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 401/12, C07B 57/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/08716 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Mai 1992 (29.05.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02096 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. November 1991 (06.11.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 35 455.5 8. November 1990 (08.11.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KOHL, Bernhard [DE/DE]; Heinrich-v.-Tettingenstr. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): SENN-BILFINGER, Jörg ; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU*, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: SEPARATION OF ENANTIOMERS (54) Bezeichnung: ENANTIOMERENTRENNUNG (57) Abstract The invention concerns configurationally homogeneous, enantiomerically pure pyridylmethylsulphinyl-1H-benzimidazoles, a method of preparing them, and new intermediates necessary for the preparation. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft konfigurativ einheitliche, enantiomer reine Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und neue Zwischenprodukte, die in dem Verfahren benötigt werden.		

* Siehe Rückseite

BEST AVAILABLE COPY

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

EnantiomerentrennungAnwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Auftrennung von chiralen Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen in ihre Enantiomeren. Die Enantiomeren werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

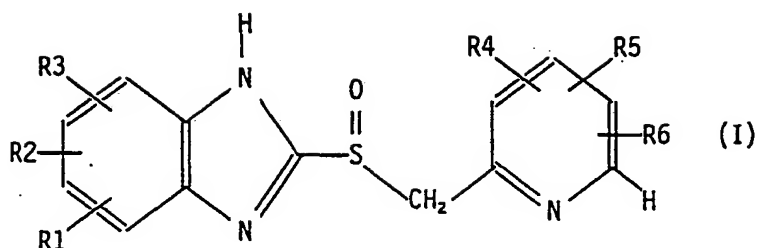
Stand der Technik

In einer Vielzahl von Patentanmeldungen und Patenten werden Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole beschrieben, die magensäuresekretionshemmende Eigenschaften besitzen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung seien hier beispielsweise die folgenden Patentanmeldungen und Patente erwähnt: EP-B-5 129, EP-A-134 400 (= USP 4,555,518), EP-A-127 763 (= USP 4,560,693), EP-B-166 287 (= USP 4,758,579), EP-A-174 726, EP-A-201 575 (= USP 4,686,230), W089/05299 und W089/11479. - Es ist weiterhin bekannt, daß diese Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ein Chiralitätszentrum besitzen und daß sie daher in ihre Enantiomeren trennbar sein sollten. Trotz der Vielzahl von Patentanmeldungen auf dem Gebiet der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ist bisher jedoch noch kein Verfahren beschrieben worden, mit dessen Hilfe die Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in die optischen Antipoden getrennt werden könnten. Auch die Enantiomeren der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole sind bisher (mangels eines geeigneten Trennverfahrens) noch nicht isoliert und charakterisiert worden.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun ein Verfahren gefunden, mit dessen Hilfe die nachstehend näher bezeichneten Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in ihre optischen Antipoden gespalten werden können.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I,



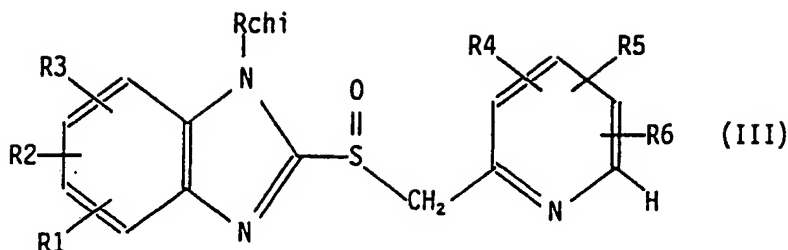
worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und
- R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet,

oder ihre Salze mit Basen mit konfigurativ einheitlichen chiralen Verbindungen der Formel II,



worin Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomergemisch III,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfiguratativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfiguratativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste; beispielsweise seien der Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest genannt.

1-4C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste; beispielsweise seien genannt der Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Wenn R2 und R3 gemeinsam ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeuten, so sind die Substituenten R2 und R3 in Nachbarpositionen am Benzoteil des Benzimidazolringes gebunden.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylendioxy- (-O-CF₂-CH₂-O-), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylendioxy- (-O-CF₂-CF₂-O-) und insbesondere der Difluormethylendioxy- (-O-CF₂-O-) und der 1,1,2-Trifluorethylendioxyrest (-O-CF₂-CHF-O-) genannt.

Als Verbindungen der Formel II kommen prinzipiell alle chiralen, konfigurativ einheitlichen Verbindungen infrage, die mit der Verbindung I oder ihrem Anion unter Abspaltung der Abgangsgruppe X zu reagieren in der Lage sind und deren Rest R_{chi} nach der Diastereomerentrennung glatt und ohne unerwünschte Nebenreaktionen wieder abgespalten werden kann.

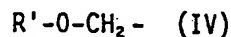
Als Abgangsgruppen X kommen insbesondere alle nucleophil ablösbaren Atome oder Gruppen, wie beispielsweise Halogenatome (J, Br oder insbesondere Cl) oder durch Veresterung (z.B. mit Sulfonsäuren) aktivierte Hydroxylgruppen ($-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$ oder $-O-SO_2-C_6H_4-p-CH_3$) in Frage.

Als Reste R_{chi} kommen alle konfigurativ einheitlichen Reste infrage, die sich von natürlich vorkommenden oder synthetisch zugänglichen chiralen Verbindungen ableiten lassen und die solvolytisch unter sauren Bedingungen aus den Verbindungen III abgespalten werden können. Als Reste R_{chi} seien insbesondere genannt

- Glycosylreste, die sich von Glycopyranosen, Glycofuranosen oder Oligosacchariden ableiten und die gewünschtenfalls mit in der Kohlenhydratchemie üblichen Schutzgruppen teilweise oder vollständig geschützt sind, oder
- chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Terpenalkoholreste, oder
- andere chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Alkoholreste,

die jeweils an dem als Verknüpfungsglied fungierenden Sauerstoffatom eine Carbonylgruppe oder insbesondere eine Methylengruppe tragen.

Bevorzugte Reste R_{chi} sind Reste der Formel IV



worin R' gemeinsam mit dem Sauerstoffatom, woran es gebunden ist, einen Glycosylrest, einen chiralen Terpenalkoholrest, oder einen sonstigen chiralen Alkoholrest darstellt.

Als Glycosylreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von natürlich vorkommenden Mono- oder Disacchariden, wie Arabinose, Fructose, Galactose, Glucose, Lactose, Mannose, Ribose, Xylose, Maltose, Sorbose oder N-Acetyl-D-glucosamin herleiten.

Als chirale Terpenalkoholreste R'-O- seien insbesondere solche Reste genannt, die sich von einem natürlich vorkommenden oder synthetisch leicht zugänglichen Terpenalkohol herleiten. Als beispielhafte Terpenalkohole seien hierbei genannt: Isopulegol, Neomenthol, Isomenthol, Menthol, Carveol, Dihydrocarveol, Terpinen-4-ol, Mirtenol, Citronellol, Isoborneol, Borneol, Isopinocampheol und insbesondere Fenchol.

Als sonstige chirale Alkoholreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von folgenden Alkoholen herleiten: Mandelsäureester, Cinchonidin, Cinchonin, Ephedrin, Serinmethylester, Sitosterol, 3-Hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester und Milchsäureethylester.

Ein besonderes bevorzugter Rest R_{chi} ist der Fenchyloxymethylrest.

Die Umsetzung der Verbindung I mit der Verbindung II erfolgt auf eine dem Fachmann vertraute Weise. Zur Erhöhung der Nucleophilie der Verbindungen I ist es zweckmäßig, diese zu deprotonieren, d.h. von den Salzen der Verbindungen I mit Basen auszugehen. Als Beispiele für basische Salze seien Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze erwähnt, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen I mit den entsprechenden Hydroxiden (z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) auf übliche Weise erhalten werden können.

Die Umsetzung der Verbindungen I mit Verbindungen II wird in inerten, protischen oder aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche eignen sich beispielsweise Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Acetonitril, Dioxan, Dimethylformamid und vorzugsweise N-Methylpyrrolidon.

Die Umsetzung wird - in Abhängigkeit von der Reaktivität der Verbindung II - vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -30 °C und +100 °C, insbesondere bei Temperaturen zwischen 0 °C und 50 °C durchgeführt.

Die Trennung des nach der Umsetzung von I mit II erhaltenen Diastereomerengemisches erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Chromatografie an geeigneten Säulen oder vorzugsweise durch fraktionierte Kristallisation.

Aufgrund der Prototropie im Benzimidazolteil der Verbindungen I (die 5- und 6-Positionen einerseits bzw. die 4- und 7-Positionen andererseits sind zueinander

identisch) entstehen bei der Umsetzung mit den Verbindungen II bei entsprechendem Substitutionsmuster im Benzimidazol Isomerengemische. Zweckmäßigerweise werden die Isomeren noch vor Trennung der Diastereomeren voneinander getrennt, beispielsweise durch Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial (z.B. Kieselgel) und mit geeigneten Elutionsmitteln (z.B. Ethylacetat).

Die Freisetzung der konformativ einheitlichen Verbindungen I aus den optisch reinen Diastereomeren III erfolgt durch Solvolyse unter stark sauren Bedingungen. Als für die Solvolyse geeignete Reagenzien seien beispielsweise starke, höherkonzentrierte Säuren (z.B. 60-100 %-ige Schwefelsäure, konzentrierte Salzsäure, wasserfreie oder wasserhaltige Tetrafluorborsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Phosphorsäure oder Perchlorsäure), bevorzugt ca. 90 %-ige Schwefelsäure genannt. Die Freisetzung erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0° und 40° C. Bei der auf die Freisetzung folgenden Aufarbeitung wird vorteilhafterweise so verfahren, daß der pH-Wert möglichst rasch erhöht wird, beispielsweise durch Einbringen der stark sauren Lösung in Pufferlösung oder bevorzugt in Lauge.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt bzw. sie sind auf eine für den Fachmann vertraute Weise aus bekannten Verbindungen auf analoge Weise zugänglich. So können beispielsweise die Verbindungen II, in denen R_{CH} die Bedeutung der Formel IV hat und X ein Chloratom darstellt, durch Chlormethylierung entsprechender Alkohole [z.B. in Analogie zu R.C. Ronald et al., J. Org. Chem. 45 (1980) 2224] hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I sind ebenfalls neu und daher auch Gegenstand der Erfindung.

Als beispielhafte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare, optisch reine Verbindungen der Formel I und als dazugehörige erfindungsgemäße Zwischenprodukte III seien anhand der Substituentenbedeutungen in den obenstehenden Formeln I bzw. III die folgenden Verbindungen der nachstehenden Tabelle 1 besonders erwähnt:

Tabelle 1

R1	R2, R3		R4	R5	R6
H	5-CF ₃	H	H	H	4-OCH ₃
H	5-CF ₃	H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	5-CF ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
H	5-OCH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CH ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₃	H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₃	H	5-CH ₃	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
H	H	5-OCH ₂ CF ₃	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
H	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ Cl	H	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-		3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-		H	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-		3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-		H	5-CH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-		3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -CFC1-O-		3-CH ₃	H	4-OCH ₃
4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ CC1FH	H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ CC1FH	H	H	4-OCH ₃
H	H	5-OCF ₂ CC1FH	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃

Fortsetzung Tabelle 1

R1	R2, R3	R4	R5	R6
H	H 5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
H	H 5-OCF ₂ H	3-CH ₃	5-OCH ₃	4-OCH ₃
H	H 5-OCF ₃	3-CH ₃	5-OCH ₃	4-OCH ₃
H	H 5-OCF ₂ CF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
H	H 5-OCH ₂ CF ₃	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
H	5-OCH ₃ 6-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
H	H 5-OCF ₃	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
H	H 5-OCF ₂ CF ₂ H	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	4-OCH ₃	5-OCH ₂ -<O>
H	H 5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₂ -<O>
H	H 5-OCF ₂ H	H	4-OCH ₃	3-OCH ₂ -<O>
H	H 5-OCF ₂ H	3-CH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₂ -<O>
H	H 5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
H	H 5-OCF ₂ H	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
H	H 5-OCH ₂ CF ₃	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃

Besonders bevorzugte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare Verbindungen sind die Verbindungen

(+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,

(-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,

(+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,

(-)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,

(+)-2-{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl}sulfinyl-1H-benzimidazol und

(-)-2-{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl}sulfinyl-1H-benzimidazol,

und ihre Salze mit Basen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die Abkürzung h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt.

Beispiele

1. (+)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-
[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Zu einer Lösung von 50 g (0,123 Mol) (\pm)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Na-Salz in 125 ml N-Methylpyrrolidon tropft man bei einer Temperatur von 25-35 °C innerhalb einer Stunde 27,5 g (0,136 Mol) (+)-Fenchyl-chlormethylether zu. Nach 6 h wird mit 500 ml Wasser verdünnt, der pH-Wert auf 9,0 gestellt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat). Man isoliert 25,2 g (74 %) eines Diastereomerengemisches aus (+)- und (-)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol als blaßgelbes, allmählich kristallisierendes Öl (Rf.-Wert in Ethylacetat ca. 0,85). Viermalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung (9,0 g, 71,4 %) in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 138-139 °C $\{[\alpha]_D^{22} = +155,2^{\circ} (c=1, \text{Chloroform})\}$.

2. (+)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-
benzimidazol

1,0 g (1,8 mMol) (+)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol werden portionsweise bei 5-10 °C unter Rühren in 7 ml 90 %-ige Schwefelsäure eingetragen. Nach vollständiger Auflösung wird das Reaktionsgemisch unter Kühlung in 8N Natronlauge eingetropft, der pH auf 7,5 gestellt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der rote, ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol) und anschließend aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 0,3 g (44 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 147-148 °C (Zers.) $\{[\alpha]_D^{22} = +146,0^{\circ} (c=0,5, \text{Acetonitril/Methanol 1:1})\}$.

3. (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-
[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 28 g (0,069 Mol) (\pm)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz mit 16,5 g (0,084 Mol) (-)-Fenchylchloromethylether in 75 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol) 11,0 g (58 %) eines Diastereomerenmischungs aus (+)- und (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-
[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol. Mehrmalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle (4,0 g, 72 %) vom Schmp. 138-139 °C $\{[\alpha]_D^{22} = -152,8^{\circ} \text{ (c=1, Chloroform)}\}$.

4. (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-
benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 1 g (1,8 mMol) (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-
[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol in 7 ml 90 %-iger Schwefelsäure 0,25 g (36 %) der Titelverbindung vom Schmp. 144-145 °C (Zers.) $\{[\alpha]_D^{22} = -144,4^{\circ} \text{ (c= 0,5, Acetonitril/Methanol 1:1)}\}$.

5. (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-
[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus (\pm)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz (60 mMol) in 80 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat) nach mehrmaliger Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether 3,1 g (40 %) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 161 °C (Zers.) $\{[\alpha]_D^{22} = +103,0^{\circ} \text{ (c=1, Chloroform)}\}$.

6. (+)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 0,51 g (1 mmol) (+)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol in 4 ml 90 %-iger Schwefelsäure 0,15 g (43 %) der Titelverbindung als amorphen Feststoff $\{[\alpha]_D^{22} = +165^{\circ}$ (c= 0,5, Chloroform)}.

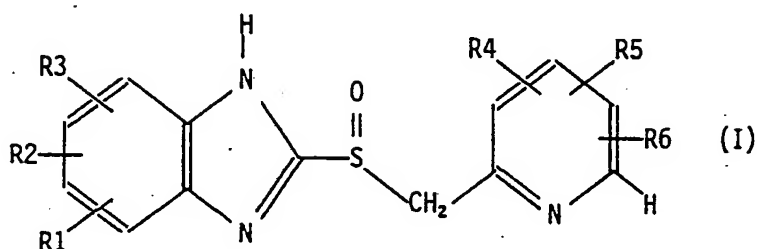
Gewerbliche Anwendbarkeit

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole erstmals in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden. Als besonders überraschend ist hierbei die Tatsache zu werten, daß die Freisetzung der optisch reinen Verbindungen aus den Diastereomeren mit Hilfe hochkonzentrierter Mineralsäuren vorgenommen wird, obwohl bekannt ist, daß es sich bei den Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen um sehr säurelabile Verbindungen handelt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Wirkstoffe in Arzneimitteln für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen eingesetzt. Bezüglich der Anwendungsweise und Dosierung der Wirkstoffe wird z.B. auf das europäische Patent 166 287 verwiesen.

Patentansprüche

1. Konfigurativ einheitliche, optisch reine Verbindungen der Formel I



worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
 - R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
 - R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 - R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und
 - R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet,
- und ihre Salze mit Basen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

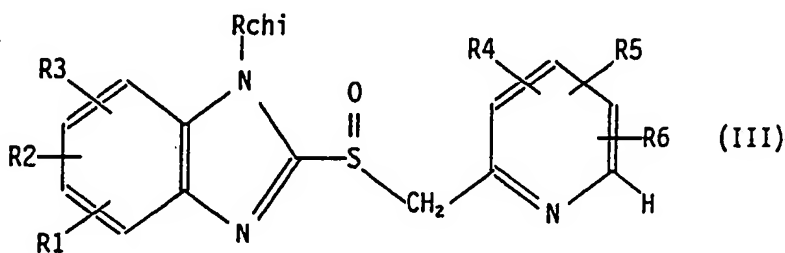
- (+)-5-Difluormethoxy-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
- (-)-5-Difluormethoxy-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
- (+)-5-Methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

(-)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,
 (+)-2-{{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl}sulfinyl}-1H-benzimidazol und
 (-)-2-{{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl}sulfinyl}-1H-benzimidazol,
 und ihren Salzen mit Basen.

3. Verfahren zur Herstellung von konfiguratив einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Racemate von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre Salze mit Basen, mit konfiguratив einheitlichen, chiralen Verbindungen der Formel II,



worin R_{chi} einen konfiguratив einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomerengemisch III,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R_{chi} einen konfiguratив einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfiguratив einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze mit Basen überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(+)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

(-)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

(+)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

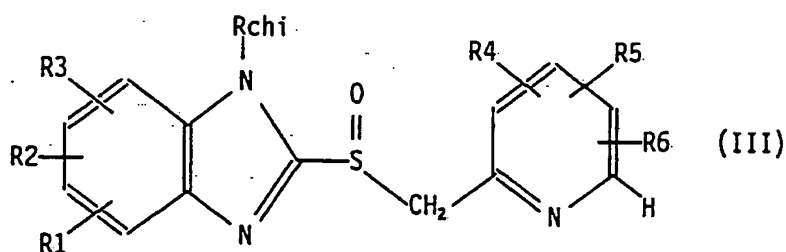
(-)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

(+)-2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und

(-)-2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

oder ihr Salz mit Basen herstellt.

5. Zwischenprodukte der Formel III,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfiguratv einheitlichen, chiralen Rest darstellt.

6. Zwischenprodukte nach Anspruch 5, worin Rchi einen Fenchyloxymethylrest darstellt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/02096

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5	C07D 401/12, C07B 57/00	
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	C07D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, Vol. 136, 1984 S. Allenmark et al: "Direct Optical Resolution of a Series of Pharmacologically Active Racemic Sulfoxides by High-Performance Liquid Affinity Chromatography", see page 293- page 297	1-2
A	US, A, 4686230 (RAINER ET AL) 11 August 1987, see column 2 and example 8	1-2
X	ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, Vol. 43, 1989 A. Brändström et al: "Chemical Reactions of Omeprazole and Omeprazole Analogues. V. The Reaction of N-alkylated Derivatives of Omeprazole Analogues with 2-Mercaptoethanol", pages 587-594; see pages 592-594	5
A	US, A, 4873337 (SIH ET AL) 10 October 1989, see example 27 and claim 3	5

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search 5 February 1992 (05.02.92)		Date of Mailing of this International Search Report 17 March 1992 (17.03.92)
International Searching Authority European Patent Office		Signature of Authorized Officer

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/EP 91/02096**

SA 52741

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/11/91
The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4686230	11/08/87	AU-D- 5198886	15/05/86
		EP-A- 0201575	20/11/86
		JP-T- 62500664	19/03/87
		WO-A- 86/02646	09/05/86
US-A- 4873337	10/10/89	AU-B- 568441	24/12/87
		AU-D- 4669085	10/04/86
		EP-A- 0176308	02/04/86

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02096

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC InLCl ⁵ C 07 D 401/12, C 07 B 57/00														
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Recherchierte Mindestprüfstoff⁷ </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">InLCl⁵</td> <td style="padding: 5px;">C 07D</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸ </div>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	InLCl ⁵	C 07D								
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole													
InLCl ⁵	C 07D													
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Art *</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, Band. 136, 1984 S. Allenmark et al: "Direct Optical Resolution of a Series of Pharmacologically Active Racemic Sulfoxides by High-Performance Liquid Affinity Chromotography", siehe Seite 293 - Seite 297 <div style="text-align: center;">--</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> US, A, 4686230 (RAINER ET AL) 11 August 1987, Siehe Spalte 20 und Beispiel 8 <div style="text-align: center;">--</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, Band. 43, 1989 A. Brändström et al: "Chemical Reactions of Omeprazole and Omeprazole Analogues. V. The Reaction of N-alkylated Derivatives of Omeprazole Analogues with 2-Mercaptoethanol", Seiten 587-594. Siehe Seiten 592-594 <div style="text-align: center;">--</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5</td> </tr> </tbody> </table> <div style="margin-top: 10px;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> </div>			Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY , Band. 136, 1984 S. Allenmark et al: "Direct Optical Resolution of a Series of Pharmacologically Active Racemic Sulfoxides by High-Performance Liquid Affinity Chromotography", siehe Seite 293 - Seite 297 <div style="text-align: center;">--</div>	1-2	A	US, A, 4686230 (RAINER ET AL) 11 August 1987, Siehe Spalte 20 und Beispiel 8 <div style="text-align: center;">--</div>	1-2	X	ACTA CHEMICA SCANDINAVICA , Band. 43, 1989 A. Brändström et al: "Chemical Reactions of Omeprazole and Omeprazole Analogues. V. The Reaction of N-alkylated Derivatives of Omeprazole Analogues with 2-Mercaptoethanol", Seiten 587-594. Siehe Seiten 592-594 <div style="text-align: center;">--</div>	5
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³												
X	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY , Band. 136, 1984 S. Allenmark et al: "Direct Optical Resolution of a Series of Pharmacologically Active Racemic Sulfoxides by High-Performance Liquid Affinity Chromotography", siehe Seite 293 - Seite 297 <div style="text-align: center;">--</div>	1-2												
A	US, A, 4686230 (RAINER ET AL) 11 August 1987, Siehe Spalte 20 und Beispiel 8 <div style="text-align: center;">--</div>	1-2												
X	ACTA CHEMICA SCANDINAVICA , Band. 43, 1989 A. Brändström et al: "Chemical Reactions of Omeprazole and Omeprazole Analogues. V. The Reaction of N-alkylated Derivatives of Omeprazole Analogues with 2-Mercaptoethanol", Seiten 587-594. Siehe Seiten 592-594 <div style="text-align: center;">--</div>	5												
IV. BESCHEINIGUNG <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5. Februar 1992 </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">17. 03. 92</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Natalia Weinberg </div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5. Februar 1992	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">17. 03. 92</div>	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Natalia Weinberg </div>								
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5. Februar 1992	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">17. 03. 92</div>													
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Natalia Weinberg </div>													

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ...	Betr. Anspruch Nr.
A	US, A, 4873337 (SIH ET AL) 10 Oktober 1989, Siehe Beispiel 27 und Anspruch 3 -----	5

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 91/02096**

SA 52741

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/11/91.
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 4686230	11/08/87	AU-D- 5198886	15/05/86
		EP-A- 0201575	20/11/86
		JP-T- 62500664	19/03/87
		WO-A- 86/02646	09/05/86
US-A- 4873337	10/10/89	AU-B- 568441	24/12/87
		AU-D- 4669085	10/04/86
		EP-A- 0176308	02/04/86

EPO FORM 1003

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.